

カルボキシル基を有する含窒素三環性抗菌物質の合成についての研究

著者	谷川 啓造
号	213
発行年	1981
URL	http://hdl.handle.net/10097/15257

氏 名 (本籍)	たに 谷	がわ 川	けい 啓	ぞう 造
学 位 の 種 類	薬	学	博	士
学 位 記 番 号	薬	第	2 1 3	号
学位授与年月日	昭和 5 7 年 3 月 1 0 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当			

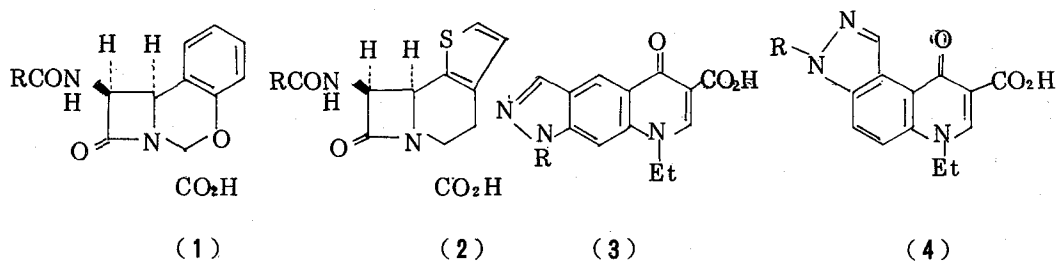
学 位 論 文 題 目	カルボキシル基を有する含窒素三環性抗菌物質の合成についての研究
-------------	---------------------------------

(主 査)

論文審査委員	教授	福 本 圭一郎	教授	高 野 誠 一
			教授	山 中 宏

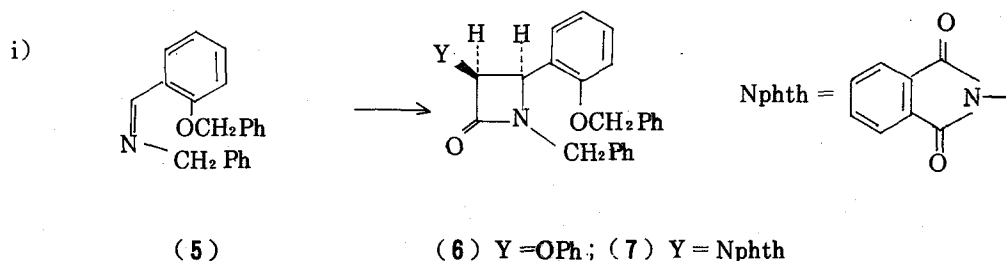
論文内容要旨

非天然型 β -lactam carboxylic acid 類および nalidix acid 類縁化合物は新しい、特長ある合成抗菌剤の創製への期待が持たれ、構造活性相関の探索の面から注目すべき合成対象である。著者は新規な合成抗菌剤の探索を目的とし、合成上およびドラッグデザインの見地から考察し、上記2種の化合物群の中から、それぞれ特異な骨格を持つ 1,2-benzo-3-oxacepham (1), 1,2-thienocarpacepham (2), および pyrazolo [4,3-g] quinoline-6-carboxylic acid (3), pyrazolo [4,3-f] quinolino-8-carboxylic acid (4) を目標化合物として選び、それらの合成研究を行った。1,2-aryl fused cepham 型化合物 (1) および (2) の合成においては、それらの構造上の特徴を踏まえ、 β -lactam 環の形成反応の中で最も一般的であり立体選択的合

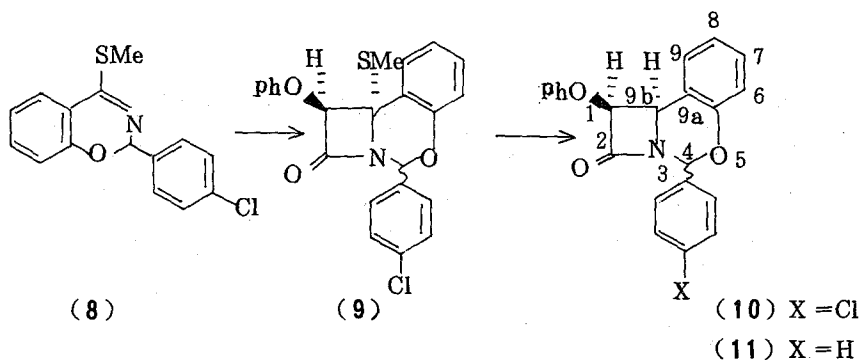


成の可能性の点からも有利であると考えられる imine-acid chloride 法を key reaction として用いた。一方、pyrazoloquinoline carboxylic acid (3) および (4) の合成においては、これらの簡便かつ効率的な合成を念頭に置き、いくつかの報告例から示唆されている双環芳香族型 enamine 化合物の位置選択的閉環反応を利用して検討を行った。

まず、1,2-benzo-3-oxacepham (1) の合成では、imine-acid chloride 環化反応を2種の合成経路に分けて考え、次の i) および ii) の予備実験を行った。すなわち、容易に得られ

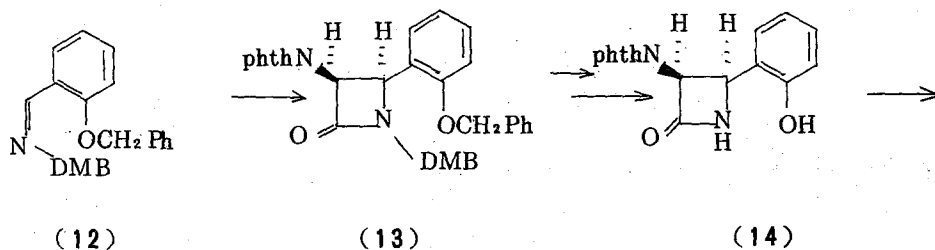


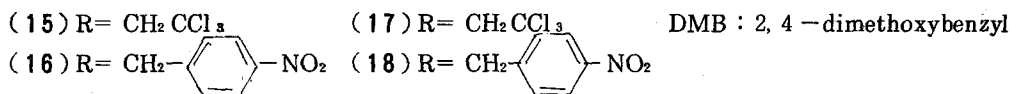
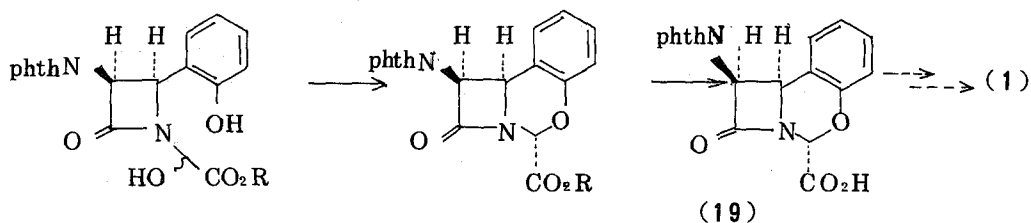
ii)



る acyclic imine (5) および cyclic thioimide (8) をそれぞれ相当する置換 acetyl chloride と環化反応に付したところ、いずれの場合にも反応は立体選択的に、しかも抗菌活性発現の上で望ましい cis 方向から起こることが判明した。すなわち (6), (7) および (9) が高収率で、単一の成績体として得られた。(9) を脱硫反応に付すことにより、目的の骨格を持つ azetobenzoxazine の誘導体 (10) およびその脱 chloro 体 (11) が約 1 対 1 の生成比で単離された。本脱硫反応の際、C_{9b} 一位の立体配置は保持されることが示唆されるので、(9) の C₁ プロトンと C_{9b} - メチルメルカプト基の立体配置は互いに cis と推定される。なお、(9), (10) および (11) の C₄ 位の立体配置は明らかではないが、NMR スペクトルおよび T.L.C. 上の挙動から、いずれも同一の立体配置を持つ単一のエピマーであると推察された。

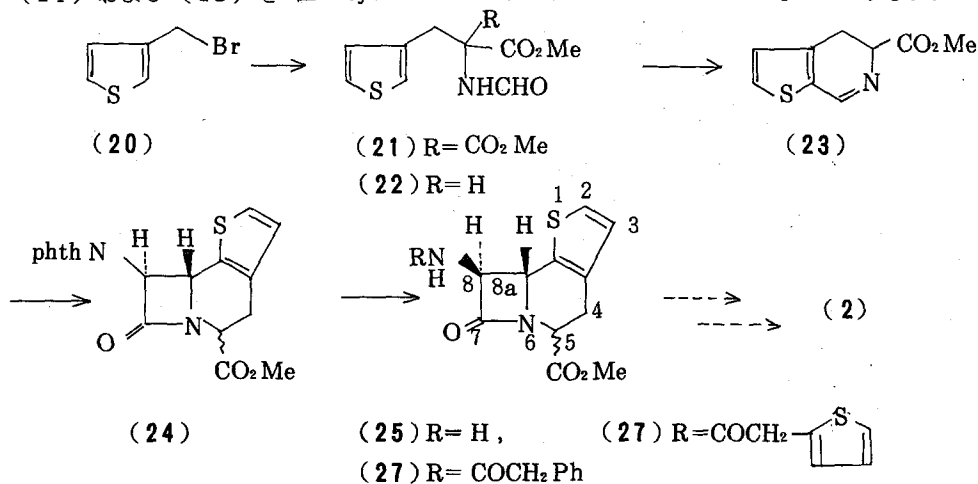
そこで、i) の予備実験の結果に基づき、最近 β -lactam 環上の N-保護基としてその合成上の有用性が報告されている 2,4-ジメトキシベンジル基を用いて (1) の合成を検討した。まず、imine (12) を phthaloylglycyl chloride で環化反応に付したところ、同様に反応が立体選択的に進行し、C_{3,4} - cis - β -lactam (13) が単一成績体として生成した。引き続き、(13) を phenol (14) に変換し、これを相当する glyoxalate 誘導体と反応させ 2 種のエピマーの混合物として hemiaminal (15) および (16) を得た。次に、脱水閉環反応を種々の条件下で検討したと





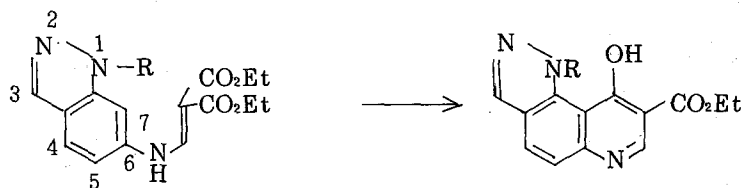
ころ、酸触媒として五酸化リンを用いることによって閉環反応は容易に進行し、しかも立体異性体の生成比は反応温度に依存し、低温下ほど $C_{4\alpha}$ -carboxylate 異性体の生成が優先することを見出した。すなわち、 $11 \sim 15^\circ$ の温度条件下で本反応を行い、望む立体配置を持つ (17) および (18) を立体選択的に得ることに成功した。このように緩やかな条件下で高い立体選択性が得られた理由として、著者は極めて "rigid" な β -lactam 環上に嵩高い 3 つの置換基が結合しているために、hemiaminal の水酸基の脱離の結果生ずるカルボニウムイオンに対してフェノール酸素原子の攻撃が立体的な制約によりほとんど一方向に限定されて起こるためではないかと推察している。ここで得られた (18) を接触還元し、目標化合物 (1) へ誘導することが可能と考えられる (19) を得た。

次に、1, 2-thienocarpacepham (2) の合成を検討した。3-thienyl bromide (20) をマロン酸誘導体と反応させ、脱メトキシカルボニル化、次いで Bischler-Napieralski 反応に付し (21) および (22) を経て cyclic imine (23) を得た。(23) を phthaloylglycyl chloride



と反応させたところ反応は立体選択的に進行したが、前述の cyclic thioimide (8) の場合とは異なり、得られた成績体 (24) の C_{8,8a} 一位の立体配置は trans であることが明らかとなった。なお、C₅ 一位の相対配置は不明である。(24) を N,N-dimethyl-1,3-propanediamine で処理し脱フタル化、続いてアシル化に付し acylamino 体 (26) および (27) へ導いた。両化合物は既知のエピメリ化法により C₈ 一位の立体配置を反転させることにより、目標とした (2) へ誘導することは可能と考えられる。

次に, pyrazolo[4,3-g]quinoline-6-carboxylic acid (3) の合成を検討した。亀谷らは (28) を Gould-Jacobs 反応の条件下、もしくは Friedel-Crafts 触媒の存在下処理すると位置選択的に C₇ 一位で閉環が起り (32) のみが得られることを報告している。著者は (28) の N₁ 一位の近傍を立体的に障害させることにより目的とする C₅ 一位閉環を達成し得るものと期待し、(28) より容易に得られた (29), (30) および (31) の熱閉環反応を検討した。N₁ 一

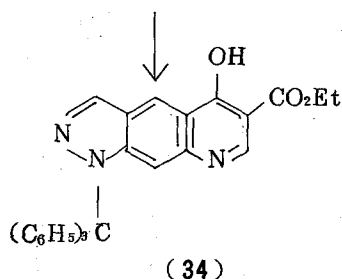


(28) R = H, (29) R = COR'

(32) R = H

(30) R = CH₂Ph, (31) R = C(C₆H₅)₃

(33) R = CH₂Ph



(34)

(35) R₁ = alkyl, allyl

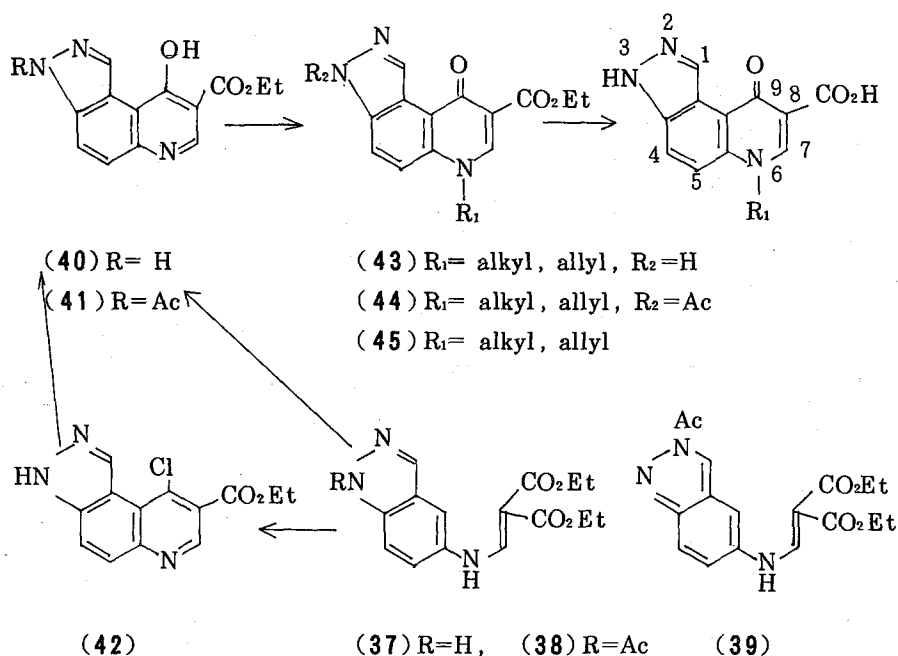
R₂ = C(C₆H₅)₃, R₃ = Et

(36) R₁ = alkyl, allyl

R₂ = R₃ = H

acyl 体 (29) および N_1 -benzyl 体 (30) の熱閉環では C_7 -位閉環のみが起こり、それぞれ (32) および (33) が生成するに終わった。しかし、 N_1 -trityl 体 (31) を用いた時、 C_5 -位に位置選択的に閉環が起こり目的とする pyrazolo[4,3-g]quinoline 誘導体 (34) を好収率で得ることに成功した。(34) を各種 alkyl および allyl halide と反応させて (35) へ導き、次いで塩酸で処理し加水分解およびトリチル基の除去を行い carboxylic acid (36) を得た。

最後に、前述の (4) で示された pyrazolo[4,3-f]quinoline-8-carboxylic acid 類の合成を以下のルートに従って検討した。emamine (37) の熱閉環反応では期待した如く、位置選択的に C_4 -位閉環が起こり目的とする (40) のみが得られたが、Friedel-Crafts 触媒 (ポリリン酸-オキシ塩化リン) を用いる閉環法、すなわち、(37) より chloro 体 (42) を経て、これを緩やかな条件下で加水分解する方法の方がさらに収率良く (40) を得ることができた。次に (40) を直接



アルキル化した際には、 N_6 -alkyl 体 (43) は低収率で得られるのみであったので、あらかじめ (40) をアセチル化し N_3 -位を保護した後、(41) を種々の条件下でアルキル化に付したところ、反応条件に応じて (43) あるいは (44)、または両者の混合物が収率良く得られた。(43) および (44) を水酸化ナトリウムにて加水分解し目標化合物 (45) へ誘導した。一方、(37) を acetic anhydride と反応させた際に反応温度に依存して生成する N_1 -acetyl 体 (38)、および N_2 -acetyl 体 (39) を別々に、あるいは混合物のまま熱閉環反応に付す方法でも、重要中間

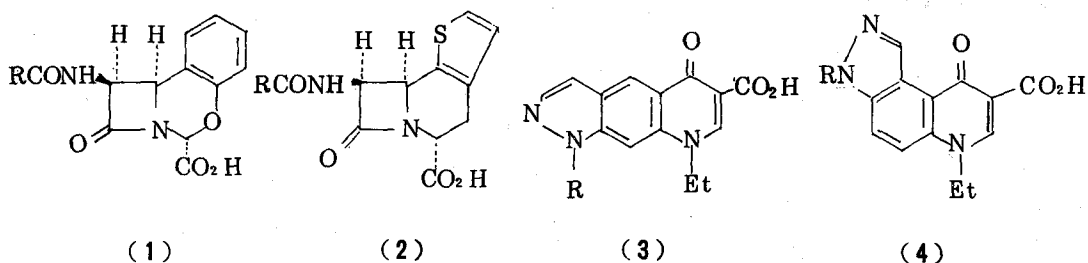
体(41)を好収率で得ることができた。本経路も目標化合物(45)の効率的な別途合成法を提供している。

以上のように、著者は **imine-acid chloride** 法を用い、ドラッグデザインの見地から興味深い構造を持っていると考えられる(1)および(2)へ誘導可能と考えられる(19)、(26)および(27)を立体選択的に合成することに成功した。さらに、双環芳香族 **enamine** 化合物の位置選択的閉環反応を利用し、特異な骨格を持つ **pyrazoloquinoline carboxylic acid**(3)および(4)の効率的合成法を確立した。

なお、本研究で合成した化合物のうち、(36)の中に **pyromidic acid** と同程度の抗菌活性を示す化合物が見い出されている。

審査結果の要旨

非天然型 β -lactam carboxylic acid 類および nalidix acid 類縁化合物は新しい合成抗菌剤の創製への期待が持たれ、構造活性相関の探索の面から注目すべき合成対象である。本論文は新規な合成抗菌剤の探索を目的とし、合成上およびドラッグデザインの見地から、上記二種の化合物群の中から 1,2-benzo-3-oxacepham (1), 1,2-thienocarpacepham (2), pyrazolo[4,3-g]quinoline-6-carboxylic acid (3), pyrazolo[4,3-f]quinoline-8-carboxylic acid (4) を選び、これらの合成研究を行ったものである。



1,2-Aryl fused cepham 型化合物 (1) および (2) を簡便かつ立体選択的に合成するため、これらの構造上の特徴に着目し、 β -lactam 環形成反応として imine-acid chloride 法を key reaction に用いている。まず、(1) の合成のための予備実験を行い、cyclic imine および acyclic imine と acid chloride 間の環化反応では、いずれも望ましい cis 方向から反応が起こることを明らかにしている。続いて、acyclic imine 体と phthaloylglycyl chloride との β -lactam 環形成反応、さらに hemiaminal 体の五酸化リンによる脱水閉環反応により、(1) へ誘導可能と考えられる phthalimidocarboxylic acid を三つの不斉炭素上の立体配置を全て満たして合成する効率的方法を確立した。また cyclic imine を環化反応に用い、C₈, C₉ 位が trans ながら (2) へ誘導可能と考えられる 8-acylamino-5-carboxylate を立体選択に合成することにも成功している。

一方、(3) および (4) は双環芳香族エナミンの位置選択的閉環反応を利用し、効率的に合成するルートの開発を行っている。6-aminoindazole より導いたエナミンの Gould-Jacobs 反応では困難であった C₆ 位での熱閉環を、エナミンの N₁-一位にトリチル基を導入することにより達成し、(3) の効率的合成法を見出している。最後、5-aminoindazole より得られるエナミンの熱あるいは酸触媒閉環反応によって選択的に C₄-一位閉環を行い、さらに N₃-acetyl-9-hydroxy-pyrazolo[4,3-f]quinoline の N₆-エチル化反応を用いる経路により効率的に (4) を合成することに成功している。

なお本研究で合成した化合物のうち、化合物（４）の中に *in vitro* おける抗菌試験にて **piromidic acid** と同程度の活性を示すものが見出されている。

以上本研究は、薬学的に重要な **1,2-benzo-3-oxacepham**, **1,2-thienocarpacepham** および **pyrazoloquinolinecarboxylic acid** の合成に関するものであり、多くの新知見を得るとともに合成化学の面に寄与するところ大きく、学位論文として適当と認める。